

Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders

Jarosław Woron^{1,2,3}, Marcin Siwek⁴, Aleksandra Gorostowicz⁵

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Farmakologii, Zakład Farmakologii Klinicznej

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych

⁵ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

Summary

Aim. To evaluate harmful interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders.

Method. The analysis of 66 cases of adverse reactions with a clinical picture indicating, to a degree that is probable or certain, that they were the result of the combination of antidepressant with cardiovascular medication.

Results. The most common side effect ($n = 25$, 37.9%) was bradycardia (and other side effects of beta blockers) as a consequence of addition of metoprolol or propranolol to SSRI or bupropion. In one case combination of fluoxetine with propranolol resulted in cardiac arrest. We observed 8 cases of intensified side effects of amlodipine (swelling of lower limbs, headaches) after its combination with: fluoxetine, sertraline and paroxetine, and occurrence of myalgia, elevated aminotransferase levels, polyuria and hypotension after combination of lercanidipine with some of the SSRIs. We also found i.a. worsening of propafenone tolerance in combination with venlafaxine or bupropion, 2 cases of granulopenia associated with duloxetine–propafenone combination, 2 cases of hemorrhagic complications associated with the combination of vortioxetine–warfarin, 1 case of hyponatremia associated with the combination of vortioxetine and hydrochlorothiazide, as well as antagonizing clonidine's

hypotensive effect by mirtazapine, and peripheral thrombosis following the combination of warfarin with trazodone.

Conclusions. Because of a high risk of interactions and related adverse effects, especially in older patients, each decision regarding combination of a particular antidepressant with a medication used in treatment of cardiovascular disorders should be preceded by a detailed analysis of safety and risk-benefit ratio, and also be associated with the search for the safest, alternative combinations of the above-mentioned medications.

Słowa kluczowe: interakcje lekowe, leki przeciwdepresyjne, choroby układu krążenia

Key words: antidepressants, cardiovascular disease, drug interactions

Wstęp

Zarówno choroba niedokrwienna serca, jak i depresja (*Major Depression Disorder* – MDD) są zaliczane do wiodących schorzeń będących przyczyną niepełnosprawności na świecie [1]. Między MDD a chorobami układu krążenia zachodzą wielopłaszczyznowe relacje w zakresie ich współwystępowania, mechanizmów patofizjologicznych, wzajemnego wpływu na rokowanie, a także interakcji w ramach stosowanej w tych schorzeniach farmakoterapii [2, 3]. Występowanie MDD wśród pacjentów z chorobami kardiologicznymi jest wysokie – w populacji osób z chorobą wieńcową (*Coronary Artery Disease* – CAD) nawet u 45% z nich mogą pojawić się nasilone objawy depresyjne [4], a u około 20% spełnione są kryteria pełnego epizodu depresyjnego [4]. Metaanaliza badań na temat MDD u pacjentów z niewydolnością serca (*Heart Failure* – HF) wykazała, że rozpoznawano ją średnio u co piątego pacjenta z HF, natomiast częstość występowania MDD zależała od stopnia nasilenia niewydolności w skali NYHA (New York Heart Association) – w IV stopniu wynosiła nawet 42% [5]. W populacji pacjentów po implantacji kardiowertera-defibrylatora częstość występowania MDD wydaje się podobna jak w CAD oraz HF i wynosi około 20% [6].

Dane zamieszczone w literaturze przedmiotu wskazują wszakże, że MDD jest dodatkowym markerem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (*Cardiovascular Disease* – CVD) [3]. U pacjentów z MDD ryzyko rozwinienia CAD może być nawet ponaddwukrotnie większe niż u osób bez objawów depresyjnych [7]. Opisano szereg mechanizmów biologicznych, które potencjalnie odpowiadają za współwystępowanie MDD i CVD – m.in. zaburzenia czynności płytek krwi [8] i układu autonomicznego [9], wzrost stężenia cytokin prozapalnych [10].

Wykazano, że obecność objawów depresyjnych zwiększa śmiertelność u pacjentów po zawale serca [11] oraz z HF [12, 13]. MDD okazała się ponadto jednym z wiodących czynników wpływających na pogorszenie jakości życia w grupie pacjentów z przewlekłą HF [14].

Problem polifarmakoterapii jest zauważalny zarówno w psychiatrii, jak i kardiologii. Nawet jedna trzecia pacjentów leczonych psychiatrycznie w trybie ambulatoryjnym w Stanach Zjednoczonych otrzymywała jednocześnie trzy lub więcej leków psychotropowych [15]. Dodajmy, że wraz z upływem czasu polifarmakoterapia stosowana była u coraz większego odsetka pacjentów [15]. Stosowanie wielu leków

psychiatrycznych jednocześnie wiąże się z szeregiem negatywnych konsekwencji, takich jak: zwiększenie ryzyka braku współpracy z pacjentem, szkodliwe interakcje międzylekowe (*Drug-Drug Interactions* – DDI), wzrost toksyczności leków i ilości działań niepożądanych [16]. Stosowanie wielu leków jednocześnie w grupie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi zwiększa ryzyko DDI, koszty leczenia oraz częstość efektów ubocznych związanych z leczeniem [17–19].

Z racji opisanego powyżej współistnienia MDD ze schorzeniami kardiologicznymi w praktyce klinicznej istotna jest znajomość potencjalnych DDI pomiędzy lekami stosowanymi w CVD a antydepresantami. Szczególnej uwagi wymagają interakcje farmakokinetyczne – wiele leków kardiologicznych oraz stosowanych w MDD metabolizowanych jest w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 [20], przy czym leki z obu grup mogą wpływać na aktywność owych izoenzymów (np. blokery kanałów wapniowych są inhibitorami izoenzymu CYP3A4, fluoksetyna i paroksetyna hamują m.in. aktywność enzymu CYP2D6) [21]. Patrząc pod kątem interakcji farmakodynamicznych, łączne stosowanie leków kardiologicznych i antydepresantów może wywołać groźne działania niepożądane: nadmierny spadek ciśnienia, zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, wydłużenie odstępu QT i inne [21, 22].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena występowania niekorzystnych interakcji leków przeciwdepresyjnych (LPD) z lekami stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego (LK). U wszystkich pacjentów, których historię choroby zakwalifikowano do analizy, występowały objawy niepożądane, o obrazie klinicznym wskazującym w stopniu prawdopodobnym lub pewnym, że skutek w postaci działań niepożądanych wystąpił w sytuacji połączenia leku przeciwdepresyjnego z lekiem służącym do leczenia CVD.

Materiał i metoda

W pracy przeprowadzono analizę merytoryczną 66 zleceń farmakoterapii leczonych w Polsce pacjentów, zarówno ambulatoryjnie (w poradniach zdrowia psychicznego, geriatrycznych, kardiologicznych), jak i hospitalizowanych w oddziałach: SOR, oddziałach chorób wewnętrznych i oddziałach kardiologicznych, w okresie od 1 stycznia 2017 do 30 marca 2018 roku. Dane dotyczące występujących powikłań polekowych pochodzą z materiału Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działania Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej UJ CM w Krakowie, który formalnie jako jeden z regionalnych ośrodków monitoruje i zgłasza, w zgodzie z obowiązującymi w tym zakresie aktami prawnymi, powikłania farmakoterapii. Niezależnie od tego ośrodek udziela konsultacji specjalistycznych zarówno dla przychodni, jak i szpitali z terenu województw: małopolskiego, świętokrzyskiego, podkarpackiego oraz śląskiego z zakresu farmakoterapii, powikłań będących konsekwencją stosowania leków, a także interakcji lekowych, których występowanie prowadzi do zmiany

skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowanej terapii. Rocznie liczba udzielanych konsultacji waha się w przedziale 850–1100. Analiza problemów lekowych, które są przedmiotem konsultacji, wykonywana jest w ośrodku przez specjalistów z zakresu farmakologii, farmakologii klinicznej i chorób wewnętrznych. Ośrodek stale współpracuje z Zakładem Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM oraz Katedrą Psychiatrii UJ CM ze względu na wciąż wzrastającą liczbę powikłań, która wynika z interakcji szeroko definiowanej grupy leków psychotropowych z innymi jednocześnie stosowanymi lekami.

W ramach analizy farmakoepidemiologicznej ustalano korelację pomiędzy wprowadzonym leczeniem farmakologicznym a obserwowanymi działaniami niepożądanymi. We wszystkich analizowanych przypadkach określono również związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wdrożonym leczeniem a klinicznym obrazem powikłań, jakie wystąpiły. W naszej pracy ocenie poddano interakcje farmakodynamiczne, farmakokinetyczne oraz interakcje związane z sumowaniem się działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych z lekami kardiologicznymi. W analizowanych przypadkach średnia liczba przyjmowanych przez pacjenta leków wynosiła 3 (min. 2, maks. 8). We wszystkich przypadkach wystąpił związek przyczynowo-skutkowy prawdopodobny ($n = 38$) lub pewny ($n = 28$) pomiędzy dołączeniem do ustalonej farmakoterapii leków kardiologicznych a wystąpieniem powikłań o charakterystycznym dla podawanych leków obrazie klinicznym. Średnia wieku w całej grupie pacjentów wyniosła 63,24 roku ($SD = 11,50$).

Wyniki

Najwięcej interakcji pomiędzy lekami krążeniowymi a LPD w analizowanej grupie dotyczyło leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) ($n = 35$, 53% przypadków). Najczęściej notowanym niepożądanym efektem ($n = 25$, 37,9%) było wystąpienie bradykardii (niekiedy z towarzyszącą hipotensją – głównie jeśli lekiem przeciwdepresyjnym był bupropion) w następstwie dołączenia metoprololu lub propranololu do leku z grupy SSRI lub bupropionu. Ekstremalną postacią tego powikłania był jeden przypadek zatrzymania krążenia powiązany z kombinacją fluoksetyny z propranololem. Średnia wieku w podgrupie pacjentów, u których powikłania były następstwem połączenia beta-blokera z LPD, wynosiła 63,33 roku ($SD = 8,63$). Stwierdzono ponadto 8 przypadków (12% zdarzeń w grupie LPD) nasilenia działań niepożądanych amlodypiny (wystąpienie obrzęków kończyn dolnych, bólów głowy) po jej połączeniu z SSRI: fluoksetyną, sertralina lub paroksetyną. W dwóch przypadkach kombinacja fluoksetyna + amlodypina została też powiązana z wystąpieniem ostrej niewydolności nerek. Sześć kolejnych przypadków (9,1%) dotyczyło połączenia lerkarnidypiny z lekami z grupy SSRI skutkującego wystąpieniem hipotensji (fluoksetyna), mialgii (sertralina), wielomoczu (sertralina, paroksetyna) oraz podwyższenia poziomu aminotransferaz. Odnotowano też jeden przypadek ciężkiej bradykardii po dołączeniu diltiazemu do fluoksaminy. W podgrupie pacjentów, u których obserwowano niepożądane efekty łączenia blokerów kanału wapniowego z LPD, średnia wieku wyniosła 68,53 roku ($SD = 13,44$).

Tabela 1. Interakcje LPD z lekami stosowanymi do leczenia CVD w analizowanej grupie przypadków oraz możliwe mechanizmy interakcji, wnioskowane na podstawie literatury przedmiotu [21–25]

Lek przeciwdepresyjny	Lek stosowany w chorobach układu sercowo-naczyniowego	LPI	Płeć i wiek pacjenta	Choroby współistniejące	Inne jednocześnie stosowane leki	Kliniczne konsekwencje interakcji	Prawdopodobny mechanizm interakcji
Fluksetyna	Propranolol	2	M/64	Nadczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze	Tiamazol, perindopryl, indapamid	Zatrzymanie krążenia z następową skuteczną akcją reanimacyjną, bradykardia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez fluoksetynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych propranololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			M/58	Uzależnienie od alkoholu, stan po krwawieniu z żyłaków przełyku	Timonacyk, witaminy B1, B6		
Paroksetyna	Propranolol	1	K/52	Nadczynność tarczycy	Tiamazol	Bradykardia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez paroksetynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych propranololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
Fluksetyna	Metoprolol	3	M/58	Nadciśnienie tętnicze	Zofenopryl, indapamid	Bradykardia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez fluoksetynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych metoprololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			M/49	Choroba wieńcowa	ASA, trimetazydyna		
			M/61	Stan po STEMI	ASA, nitraty		
Paroksetyna	Metoprolol	4	M/67	Nadciśnienie tętnicze	Chlortalidon, perindopryl	Bradykardia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez paroksetynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych metoprololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			K/75	Częstoskurcz zatokowy	Sole magnezu i potasu		
			K/71	Nadciśnienie tętnicze	Lisinopryl, hydrochlorotiazyd		
			K/68	Niewydolność serca, cukrzyca typu II, hipercholesterolemia	Digoksyna, mefiformina, atorwastatyna		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Citalopram	Metoprolol	2	K/45	Częstoskurcz zatokowy	Sole potasu		Bradykardia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez citalopram → wzrost stężenia i efektów niepożądanych metoprololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			K/52	Nadciśnienie tętnicze	Chlortalidon, zofenopryl			
Escitalopram	Metoprolol	7	M/69	Choroba wieńcowa, hipolipidemia	ASA, trimetazydyna, tramadol/paracetamol, chondroityna, rosuwastatyna, fenofibrat		Bradykardia, hipotensja	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP2D6 przez escitalopram → wzrost stężenia i efektów niepożądanych metoprololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			M/75	Nadciśnienie tętnicze	Enalapril, hydrochlorotiazyd			
			K/74	Stan po STEMI, cukrzyca typu II, choroba zwyrodnieniowa, dna moczniowa	Prasugrel, ASA, metformina, kanagliflozyna, etyrykoksyl, febuksoat			
			K/62	Nadciśnienie tętnicze	Zofenopryl, indapamid			
			M/72	Niewydolność serca	Perindopryl, indapamid			
			M/59	Nadciśnienie tętnicze	Lerkandipina, perindopryl, indapamid			
			M/71	Choroba wieńcowa, rwa kulszowa	ASA, pregabalina			
Fluksetyna	Amlodypina	2	M/34	Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II	Metformina, akarboza, indapamid, torasemid		Ostra niezapalna niewydolność nerek, obrzęki obwodowe	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych amlodypiny
			M/77	Cukrzyca typu II, dna moczniowa, nadciśnienie tętnicze	Metformina, allopurinol, perindopryl			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Sertralina	Amlodypina	3	M/67	Nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa	Nebiwoł, zoferopryl, ASA	Ból głowy, obrzęki w okolicy kostek	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych amlodypiny
			K/65	Nadciśnienie tętnicze, zaćma, neuropatia nerwu trójdzielnego	Pregabalina, lisinopryl, torasemid		
			K/59	Choroba wieńcowa, niedoczynność tarczycy	Tiamazol, ASA, nebiwoł		
Paroksetyna	Amlodypina	3	M/48	Nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu II	Ezetymib, rosuwastatyna, zoferopryl, meflomina, kanagliflozyna	Obrzęk kończyn dolnych, pulsujący ból głowy o natężeniu uniemożliwiającym aktywność życiową	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych amlodypiny
			M/82	Choroba wieńcowa, choroba Perkinsona	L-DOPA, metoprolol, ASA		
			M/77	Nadciśnienie tętnicze, bezsenność przewlekła, choroba zwyrodnieniowa	Perindopryl, indapamid, buprenorfina, zolpidem, pernazyna		
Fluoksetyna	Lerkandypina	1	K/69	Nadciśnienie tętnicze, niewydolność żylna	Diosmina, indapamid	Hipotensja	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych lerkandypiny
Sertralina	Lerkandypina	2	K/74	Nadciśnienie tętnicze, bóle krzyża	Tapentadol, perindopryl	Mialgia, wielomocz	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych lerkandypiny
			K/75	Nadciśnienie tętnicze	Torasemid, zoferopryl		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Paroksetyna	Lerkandypina	3	M/69	Nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa	Nebivolol, enalapril, indapamid	Eskalacja aminotransferaz, wielomocz	Farmakokinetyczny: konkurencja o ten sam izoenzym (CYP 3A4) metabolizujący oba leki skutkująca wzrostem stężenia i efektów niepożądanych lerkandypiny
			K/70	Nadciśnienie tętnicze	Perindopryl, pantoprazol		
			M/74	Choroba wieńcowa, choroba wrzodowa żołądka, przerost gruczołu krokowego	Pantoprazol, tamsulozyna, finasteryd, nebiwolol, ASA		
Fluwoksamina	Diltiazem	1	M/88	Choroba wieńcowa, przerost gruczołu krokowego, bóle krzyża	Celekoksyl, tramadol, doksazosyna, ASA, nitraty	Ciężka bradykardia – 22/min	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 3A4 przez fluwoksaminę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych diltiazemu (metabolizowanego przez CYP 3A4)
Paroksetyna	Digoksylna	1	K/54	Migotanie przedsionków	Metoprolol, rywaroksaban, sole potasu	Zmniejszenie stężenia digoksylny w surowicy, tachykardia 170/min u pacjenta z migotaniem przedsionków	Farmakokinetyczny: przyspieszenie metabolizmu wątrobowego digoksylny
Wortoksetyna	Warfaryna	2	K/57	Migotanie przedsionków	Sotalol, sole potasu i magnezu	Krwawienie z nosa, krwawienie z układu moczowego	Farmakodynamiczny: blokada transportera serotoniny na krwinkach płytkowych będąca skutkiem działania wortoksetyny → działanie (podobnie jak w wypadku SSRi/ SNRi) obniżające zdolność płytek do agregacji = dołączenie się kolejnego mechanizmu (obok działania warfaryny) skutkującego obniżeniem krzepliwości
			M/44	Migotanie przedsionków	Bisoprolol, digoksylna, sole potasu		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wortiooksetyna	Hydrochlorotiazyd (dawka dobową 50 mg)	1	M/38	Nadciśnienie tętnicze	Innych leków nie przyjmuje	Hiponatremia	Sumowanie ryzyka hiponatremii wynikającego z działania leku moczopędnego z ryzykiem indukcji zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego wiążanego z blokadą wychwyty zwrotnego serotoniny
Bupropion	Propafenon	3	M/63	Otyłość, częstoskurcz nadkomorowy	Metoprolol	Bradykardia, suchość w jamie ustnej, zmiany w zapisie EKG – wydłużenie PQ, poszerzenie zespołu QRS	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 2D6 przez bupropion → wzrost stężenia i efektów niepożądanych propafenonu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			M/65	Otyłość, migotanie przedsionków	Bisoprolol		
			M/64	Migotanie przedsionków, uzależnienie od papierosów, choroba wierćcowa	ASA, bisoprolol, enalapryl		
			M/56	Choroba wieńcowa	ASA		
Bupropion	Metoprolol	6	K/61	Otyłość, nadciśnienie tętnicze	Perindopryl, indapamid, lerkanidypina	Bradykardia, hipotensja, zawroty głowy	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 2D6 przez bupropion → wzrost stężenia i efektów niepożądanych metoprololu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			K/74	Choroba wieńcowa	ASA, metoprolol		
			K/55	Nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca typu II	Metformina, dapagliflozyna, walsartan, indapamid		
			K/68	Komorowe zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze	Perindopryl, indapamid		
			K/58	Choroba wieńcowa	ASA		
Bupropion	Klopidogrel	3	M/71	Stan po STEMI, choroba wieńcowa	ASA, bisoprolol, perindopryl	Drgawki, drżenia uogólnione	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 2B6 przez klopidogrel → wzrost stężenia bupropionu i jego działania drgawkorodnego
			K/81	Stan po STEMI	ASA, nebiwolol, enalapryl		
			K/65	Stan po STEMI			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Wenlafaksyna	Propafenon	3	M/74	Migotanie przedsionków, przerost gruczołu krokowego, choroba zwyrodnieniowa	Bisoprolol, rywaroksaban, tamusulozyna, tramadol/paracetamol	Rzadkoskurcz głowy, nieostre widzenie	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 2D6 przez wenlafaksynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych propafenu (metabolizowanego przez CYP 2D6)
			M/69	Częstoskurcz nadkomorowy, nadciśnienie tętnicze	Sole potasu, perindopryl, indapamid		
			M/65	Migotanie przedsionków, stan po operacji raka gruczołu krokowego	Dabigatran, bisoprolol		
Wenlafaksyna	Propranolol	2	M/74	Nadczynność tarczycy, choroba wietcowa, choroba zwyrodnieniowa	Tiamazol, chondroityna, buprenorfina, ASA, diosmina	Zwiększenie napięcia mięśniowego, parcie na mocz	Liczne opisy przypadków, prawdopodobny mechanizm farmakokinetyczny
			M/62	Alkoholizm, stan po krwawieniu z żyłaków przełyku	Asparaginian ornityny, kwas ursodeoksycholowy, akamprozat		
Wenlafaksyna	Klopidogrel	2	K/54	Stan po STEMI, nadciśnienie tętnicze	ASA, nebiwolol, lisinopryl	Krwawienie z dróg rodnych, krwawienie z nosa	Farmakodynamiczny: blokada transportera serotoniny na krwinkach płytkowych będąca skutkiem działania wenlafaksyny → działanie obniżające zdolność płytek do agregacji = dołączenie się kolejnego mechanizmu (obok działania klopidogrelu) skutkującego obniżeniem krzepliwości
			K/49	Stan po STEMI	ASA, metoprolol, enalapryl		
Duloksetyna	Propafenon	2	K/51	Migotanie przedsionków, cukrzyca typu II, bolesna neuropatia cukrzycowa	Dapagliflozyna, metformina, kwas alfa-liponowy, nebiwolol	Granulocytopenia	Farmakokinetyczny: inhibicja CYP 2D6 i 3A4 przez duloksetynę → wzrost stężenia i efektów niepożądanych propafenu (metabolizowanego przez CYP 2D6 i 3A4), w tym ryzyka granulopenii związanego z tym lekiem
			K/68	Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, migotanie przedsionków	Bisoprolol, rywaroksaban, sole potasu, tramadol, chondroityna		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Mirtazapina	Klonidyna	2	M/67	Nadciśnienie tętnicze, bezsenność	Estazolam, perindopryl, torasemid, dokszazosyna	Nagły wzrost ciśnienia tętniczego krwi	Farmakodynamiczny: antagonizowanie działania klonidyny (agonista presynaptycznego receptora alfa2) przez mirtazapinę (antagonista presynaptycznego receptora alfa2)
Klompipramina	Enalapril	2	M/72	Nadciśnienie tętnicze	Perindopryl, chlortalidon, torasemid, dokszazosyna	Zaburzenia akomodacji, zmniejszenie ostrości widzenia	Farmakokinetyczny: hamowanie metabolizmu klompipraminy. Enalapril jest prolekiem, który przechodzi do postaci aktywnej enalaprilatu; w sytuacji, gdy jednoczasowo podawana jest klompipramina, w mechanizmie farmakokinetycznym dochodzi do spowolnienia jej metabolizmu
			K/74	Nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca	Hydrochlorotiazyd, metoprolol		
Trazodon	Warfaryna	2	M/65	Nadciśnienie tętnicze, bóle krzyża	Tapentadol, chlortalidon, tyzanidyna	Zakrzepica obwodowa	Niejasny – prawdopodobnie zmiana stopnia warfaryny z białkami osocza
			M/41	Migotanie przedsionków	Bisoprolol, sole magnezu i potasu		
Trazodon	Klonidyna	1	M/46	Migotanie przedsionków	Metoprolol	Hipotensja, sedacja	Farmakodynamiczny: sumowanie działania hipotensyjnego klonidyny (agonista receptora imidazolinowego i alfa2) oraz metabolitu trazodonu: m-chlorofenylopiperydyny (blokada receptorów alfa1)
			K/39	Oporne nadciśnienie tętnicze	Zofenopryl, torasemid, indapamid, amlodypina, dokszazosyna		

ASA – kwas acetylosalicylowy; CYP2B6 – izoenzym CYP2B6 cytochromu P450; CYP2D6 – izoenzym CYP2D6 cytochromu P450; CYP 3A4 – izoenzym CYP3A4 cytochromu P450; EKG – elektrokardiografia; K – kobieta; L-DOPA – lewodopa; M – mężczyzna; mg – miligramy; PQ – odcinek PQ (w zapisie EKG); QRS – zespół QRS (w zapisie EKG); SNRI – inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; STEMI – ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST; LPI – liczba przypadków interakcji

Połączenie bupropionu z lekami krążeniowymi najczęściej, poza zastosowaniem SSRI, wiązało się z występowaniem niekorzystnych działań ($n = 12$, 18,2%) i poza opisanymi powyżej interakcjami z metoprololem i propranololem skutkowało: nasileniem działań niepożądanych propafenonu (3 przypadki wystąpienia bradykardii oraz zmian w zapisie EKG) oraz działania drgawkorodnego bupropionu (połączenie z kłopidogrelem, $n = 3$). W analizowanej grupie 7 przypadków (10,6%) niepożądanych efektów lub powikłań dotyczyło wenlafaksyny i wiązało się z wystąpieniem: rzadkoskurczu i zawrotów głowy (połączenie z propafenonem, $n = 2$); zwiększonego napięcia mięśniowego i parcia na mocz (dołączenie propranololu, $n = 3$), krwawień z dróg rodnych i nosa (kombinacja z kłopidogrelem, $n = 3$).

W analizowanej grupie stwierdziliśmy 2 przypadki wystąpienia granulopenii po dołączeniu duloksetyny do propafenonu, 2 przypadki wystąpienia zakrzepicy obwodowej po dołączeniu trazodonu do warfaryny i jeden – nasilonej hipotensji po kombinacji klonidyny z trazodonem. Z kolei połączenie klonidyny z mirtazapiną wiązało się z nagłym wzrostem ciśnienia tętniczego ($n = 2$), a dołączenie do klomipraminy enalaprilu skutkowało nasileniem związanych z nią działań niepożądanych, takich jak zaburzenia akomodacji i spadek ostrości widzenia ($n = 2$).

Na uwagę zasługuje też kwestia interakcji z lekami krążeniowymi najnowszego leku przeciwdepresyjnego – wortioksetyny. W analizowanej grupie znalazły się 2 przypadki powikłań krwotocznych w postaci krwawień z nosa i dróg moczowych po dołączeniu warfaryny oraz jeden – hiponatremii powiązany z kombinacją wortioksetyny z hydrochlorotiazylem (tab. 1).

W tabeli 2 przedstawiono metabolizm LPD oraz ich wpływ na aktywność poszczególnych izoenzymów CYP 450.

Tabela 2. Metabolizm leków przeciwdepresyjnych oraz ich wpływ na metabolizm wątrobowy (na podstawie [21–25])

LPD	Blokada izoenzymów CYP 450 przez LPD					Izoenzymy CYP450, dla których LPD jest substratem
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
Agomelatyna	0	0	0	0	0	1A2 /2C19/2C9
Bupropion	0	++	0	0	0	2B6
Citalopram/escitalopram	0/+	+	0/+	0/+	0	3A4/2C19/2D6
Duloksetyna	0/+	++	0/+	0/+	0/+	1A2/2D6
Fluoksetyna	++/+++	+++	+	++	++	2D6/3A4/ 2C9/2C19
Fluwoksamina	++	+	+++	++	++	2D6/1A2
Mirtazapina	0	0/+	0	0	0	1A2/2D6/3A4
Moklobemid	0	+	0/+	+	0	2C19
Paroksetyna	+	+++	+	+	+	2D6/3A4
Reboksetyna	+	+	0	0	0	3A4/2D6
Sertralina	+	+(++)*	+	++	+	2D6/3A4/2C9/2C19

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	++	+++	0	+	0	2D6/3A4/1A2/2C19
Trazodon	0	+	0	0	0	3A4
Wenlafaksyna	+	0/+	0	0	0	2D6/3A4
Wortiooksetyna	0	0	0	0	0	2D6/ 3A4/2C9

* – dotyczy dawek ≥ 150 mg/dz.; 0 – brak efektu; 0/+ – efekt minimalny; + – efekt słaby; ++ – efekt umiarkowany; +++ – efekt silny

Dyskusja

W analizowanym przez nas materiale największa liczba niekorzystnych interakcji pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi a lekami krążeniowymi oraz związanych z nimi efektów niepożądanych dotyczyła połączenia SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, citalopram, escitalopram) albo bupropionu z metoprololem lub propranololem (37,9% przypadków), skutkiem czego był znaczący wzrost stężenia wymienionych beta-blokerów we krwi prowadzący do wystąpienia lub nasilenia takich działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tych leków, jak bradykardia, hipotensja, zawroty głowy, a nawet (w jednym przypadku – połączenia fluoksetyna + propranolol) zatrzymanie krążenia. Mechanizm tej interakcji ma charakter farmakokinetyczny i wynika z hamowania przez leki przeciwdepresyjne aktywności CYP 2D6 (tab. 2) będącego głównym izoenzymem metabolizującym propranolol i metoprolol. Interakcja ta jest dość dobrze poznana. Opisywano m.in. 4–5-krotny wzrost stężenia metoprololu po dołączeniu fluoksetyny, 2–3-krotny wzrost w wypadku połączenia z citalopramem lub duloksetyną, 4–6-krotny w kombinacji z bupropionem lub paroksetyną. Z kolei kombinacja propranololu z fluoksaminą może prowadzić do 5-krotnego wzrostu stężenia tego pierwszego [26]. Większość opisanych do tej pory tego typu interakcji, w przeciwieństwie do przedstawionych przez nas przypadków, oceniana była jako mająca niewielkie znaczenie kliniczne [21, 26–28]. Wyjątek stanowią: opis całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego u 63-latki stosującej jednocześnie metoprolol i paroksetynę [29], takie samo powikłanie, które pojawiło się u 53-letniego mężczyzny na skutek połączenia fluoksetyny z propranololem [30] oraz przypadek kliniczny ciężkiej bradykardii po dołączeniu do terapii metoprololem bupropionu [31]. Opisano również płucne powikłania (niewydolność oddechową) u pacjentki z marskością wątroby, u której stosowano symultanicznie wenlafaksynę oraz propranolol [32]. Elementem łączącym powyższe oraz opisane przez nas przypadki poważnych skutków łączenia niektórych LPD z metoprololem lub propranololem jest starszy wiek pacjentów. W analizowanej przez nas podgrupie średnia wieku wynosiła 63,33 roku ($SD = 8,63$).

W razie konieczności łączenia leków przeciwdepresyjnych z beta-blokerami warto pamiętać, że najmniejszym ryzykiem wzrostu stężenia i nasilenia działań niepożądanych metoprololu lub propranololu spośród leków z grupy SSRI/SNRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) charakteryzują się wenlafaksyna i sertralina. Przy konieczności leczenia pozostałymi lekami z grupy SSRI

lub SNRI należy rozważyć zamianę metoprololu czy propranololu na nebiwolol lub karwedilol, obarczone zdecydowanie niższym ryzykiem interakcji. Wyjątek stanowi łączenie nebiwololu z paroksetyną lub bupropionem, które mogą zwiększać stężenie nebiwololu nawet 6–7-krotnie [33, 34].

Podobny jak w wypadku leków beta-andrenolitycznych mechanizm leży u podstaw interakcji propafenonu z lekami przeciwdepresyjnymi. Lek ten jest metabolizowany głównie z udziałem CYP 2D6 oraz 3A4. Zanotowaliśmy 8 przypadków (12,1% wszystkich analizowanych powikłań) nasilenia działań niepożądanych propafenonu (tab. 1) po jego połączeniu z bupropionem, wenlafaksyną, duloksetyną, będących efektem hamowania metabolizmu leku antyarytmicznego przez LPD. W literaturze przedmiotu można znaleźć opisy pogorszenia tolerancji propafenonu w kombinacji z citalopramem lub mirtazapiną (bradykardia, wydłużenie QT) [35, 36] oraz 2 przypadki wystąpienia psychozy w wyniku połączenia propafenonu z wenlafaksyną [37, 38]. Nie opisywano natomiast jak dotąd powikłań krążeniowych łączenia propafenonu z wenlafaksyną i bupropionem czy powikłań hematologicznych wywołanych przez propafenon w postaci granulocytopenii po kombinacji z duloksetyną [39].

Drugą co do częstości grupą działań niepożądanych lub powikłań w analizowanym materiale były efekty połączenia selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny z blokerem kanału wapniowego (22,7% wszystkich przypadków). Poza nasileniem działań niepożądanych tych ostatnich zanotowaliśmy 2 przypadki powikłań w postaci ostrej niewydolności nerek (kombinacja: fluoksetyna + amlodypina), a także pojedyncze przypadki mialgii, wielomoczu lub elewacji aminotransferaz (połączenia lerkarnidypiny z SSRI) oraz ciężkiej bradykardii (fluwoksamina + diltiazem) (tab. 1). Jak do tej pory, nie opisywano znaczących klinicznie negatywnych skutków łączenia leków z grupy SSRI z amlodypiną lub lerkarnidypiną. Znaleźć można natomiast opisy występowania obrzęków, bólów głowy i wzrostu masy ciała po łącznym stosowaniu fluoksetyny i werapamilu [40]. Interakcja pomiędzy inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny a blokerami kanału wapniowego wydaje się mieć głównie charakter farmakokinetyczny i polegać może na konkurencji leków o ten sam izoenzym CYP 450 lub też na blokadzie izoenzymu metabolizującego lek krążeniowy przez LPD z grupy SSRI (tab. 1 i 2).

Stwierdzone w analizie 2 przypadki krwawień z nosa i układu moczowego związane z jednoczasowym stosowaniem wortioksetyny i warfaryny należą do pierwszych takich opisywanych w literaturze przedmiotu powikłań krwotocznych związanych z tym nowym lekiem przeciwdepresyjnym. Jak wynika z badań, wortioksetyna nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę warfaryny i nie podnosi jej stężenia [41], zatem należy założyć, że głównym mechanizmem prowadzącym do krwawienia mogła być wykazywana przez wortioksetynę – podobnie do leków z grupy SSRI czy SNRI – blokada wychwyty zwrotnego serotoniny na krwinkach płytkowych [42]. Skutkuje ona działaniem hamującym w stosunku do funkcji agregacyjnej płytek krwi i w wypadku LPD z grupy SSRI lub SNRI jest dobrze udokumentowanym mechanizmem wiążącym się z podwyższonym ryzykiem krwawień, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na obniżenie krzepliwości. Dotyczy to nie tylko pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tikagrelor),

ale także pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe o różnych mechanizmach działania (acenokumarol, warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, heparyny) [27]. Problem jest jeszcze większy, jeżeli pacjent jednocześnie z wymienionymi lekami stosuje suplementy diety, które także mogą indukować powikłania krwotoczne [43]. W wypadku jednoczesnego leczenia pacjenta LPD z grupy SSRI lub SNRI i warfaryną dodatkowe ryzyko krwotoczne może wynikać z hamowania metabolizmu warfaryny (CYP 450: 2C9, 2C19, 3A4), a co za tym idzie – podnoszenia jej stężenia we krwi przez wymienione leki. Największe ryzyko tego rodzaju interakcji dotyczy fluwoksaminy, fluoksetyny i paroksetyny, a najmniejsze wiąże się ze stosowaniem sertraliny i wenlafaksyny [44].

Odrębny problem stanowi kwestia osłabiania działania przeciwwkrzepowego przez niektóre leki przeciwdepresyjne. Przykładem tego zjawiska są 2 zidentyfikowane przez nas przypadki wystąpienia zakrzepicy obwodowej po dołączeniu do warfaryny trazedonu. Mechanizm tej rzadkiej, ale opisywanej już wcześniej w literaturze przedmiotu interakcji, nie jest jasny i ma prawdopodobnie związek ze zmianą stopnia wiązania warfaryny z białkami osocza [45, 46]. Należy poza tym pamiętać, że leki takie jak fluwoksamina czy fluoksetyna przez blokadę CYP 2C19 mogą osłabiać działanie przeciwplatek kłopidogrelu, ponieważ hamują one jego przekształcanie do postaci aktywnego leku [47].

Zastosowanie kłopidogrelu u pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne wymaga ostrożności również ze względu na ryzyko niebezpiecznych interakcji z bupropionem. W analizowanym przez nas materiale zanotowaliśmy 3 przypadki drgawek po połączeniu bupropionu z kłopidogrelem. Należy pamiętać, że kłopidogrel, podobnie jak i tiklopidyna, wykazuje zdolność do hamowania izoenzymu 2B6 cytochromu P450, który katalizuje hydroksylację bupropionu do hydroksybupropionu (tab. 2). W wyniku opisanego interakcji farmakokinetycznych w surowicy utrzymuje się duże stężenie bupropionu przy niskim stężeniu hydroksybupropionu, co w konsekwencji zwiększa ryzyko drgawek [48].

Kolejnym obszarem interakcji pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi a preparatami stosowanymi w chorobach układu krążenia jest wzrost ryzyka hiponatremii. Dotyczy ono zwłaszcza łączenia SSRI czy SNRI z wysokimi dawkami diuretyków pętlowych i/lub tiazydów, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku. W analizowanym przez nas materiale zidentyfikowaliśmy – zgodnie z naszą wiedzą pierwszy, nieopisywany wcześniej na świecie – przypadek wystąpienia hiponatremii po połączeniu wortioksetyny z hydrochlorotiazydem. Można przypuszczać, że mechanizm tej interakcji jest podobny jak w wypadku leków z grupy SSRI i polega na sumowaniu ryzyka hiponatremii wynikającego z działania leku moczopędnego z ryzykiem indukcji zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego związanego z blokadą wychwytu zwrotnego serotoniny [27].

Jeśli chodzi o pacjentów, którzy leczeni są klonidyną, warto pamiętać, że lek ten podatny jest na interakcje farmakodynamiczne związane z jego specyficznym mechanizmem działania (w tym: agonizm w stosunku do receptorów presynaptycznych alfa 2). Za przykład posłużyć mogą w tym wypadku opisanie przez nas: osłabienie działania hipotensyjnego klonidyny przez mirtazapinę (antagonista presynaptycznych

receptorów alfa 2) oraz nasilenie efektu hipotensyjnego klonidyny przez trazodon, którego metabolit ma aktywność alfa-1-adrenolityczną. Obydwa te zjawiska były już wcześniej przedmiotem pojedynczych opisów przypadków [49, 50]. Najsilniejszą wśród leków przeciwdepresyjnych zdolnością do blokady receptorów adrenergicznych alfa-1 odznaczają się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, co może być generalnie przyczyną niebezpiecznego potęgowania efektu hipotonizującego wielu leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia, niezależnie od ich mechanizmu działania [21].

Poza odnalezionymi przez nas w analizowanym materiale interakcjami warto wspomnieć o dwóch innych obszarach ryzyka pojawienia się efektów niepożądanych łączenia LPD z lekami stosowanymi w chorobach układu krążenia. Jednym z nich są zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym. Niektóre leki przeciwdepresyjne (zwłaszcza leki trójpierścieniowe – TLPD, citalopram, escitalopram) mogą poprzez wpływ na kanały potasowe indukować wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Konsekwencją ich stosowania wraz z lekami przeciwarrytmicznymi może być wzrost ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu serca. Szczególną ostrożność należy zachować w wypadku ich jednoczasowego podawania z amiodaronem, propafenonem i sotalolem [27]. Nie bez znaczenia praktycznego pozostają również interakcje LPD ze statynami, w szczególności simwastatyną, atorwastatyną i lovastatyną, których klirens wątrobowy związany jest z CYP3A4. Konsekwencją inhibicji CYP3A4 przez SSRI lub TLPD może być wzrost ekspozycji na statyny i występowanie objawów niepożądanych takich jak miopatia, mialgia czy nawet rhabdomyoliza. Ryzyko wydaje się największe w wypadku łączenia wymienionych statyn z fluwoksaminą [51].

Wnioski

Ponieważ współwystępowanie zaburzeń afektywnych i chorób układu krążenia jest bardziej regułą niż wyjątkiem, bardzo często istnieje konieczność łączenia – zwykle w ramach politerapii – LPD z lekami krążeniowymi. Ze względu na wysokie ryzyko interakcji i związanych z nimi efektów niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, każda decyzja dotycząca połączenia określonego LPD i LK powinna być poprzedzona szczegółową analizą bezpieczeństwa oraz bilansu korzyści i ryzyka, a także powinna wiązać się z poszukiwaniem najbardziej bezpiecznych, alternatywnych kombinacji wymienionych leków.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.
2. Dhar AK, Barton DA. *Depression and the Link with Cardiovascular Disease*. Front. Psychiatry 2016; 7: 33.
3. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. *Depression and cardiovascular disease: A clinical review*. Eur. Heart J. 2014; 35(21): 1365–1372.

4. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. *Depression and cardiac disease: Epidemiology, mechanisms, and diagnosis*. Cardiovasc. Psychiatry Neurol. 2013; 2013: 695925.
5. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. *Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes*. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 48(8): 1527–1537.
6. Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA. i wsp. *The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: A systematic review*. J. Psychosom. Res. 2011; 71(4): 223–231.
7. Rugulies R. *Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis*. Am. J. Prev. Med. 2002; 23(1): 51–61.
8. Williams MS. *Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature*. World J. Psychiatry 2012; 2(6): 114–123.
9. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. *Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease*. Psychosom. Med. 2005; 67(Suppl. 1): S29–33.
10. Halaris A. *Inflammation, heart disease, and depression*. Curr. Psychiatry Rep. 2013; 15(10): 400.
11. Lespérance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. *Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction*. Circulation 2002; 105(9): 1049–1053.
12. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM. i wsp. *Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure*. Arch. Intern. Med. 2007; 167(4): 367–373.
13. Frasure-Smith N, Lespérance F, Habra M, Talajic M, Khairy P. i wsp. *Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure*. Circulation 2009; 120(2): 134–140.
14. Müller-Tasch T, Peters-Klimm F, Schellberg D, Holzapfel N, Barth A. i wsp. *Depression is a major determinant of quality of life in patients with chronic systolic heart failure in general practice*. J. Card. Fail. 2007; 13(10): 818–824.
15. Mojtabai R, Olfson M. *National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67(1): 26–36.
16. Kukreja S, Kalra G, Shah N, Shrivastava A. *Polypharmacy In Psychiatry: A Review*. Mens Sana Monogr. 2013; 11(1): 82–99.
17. Mugoša S, Todorović Z, Šahman-Zaimović M. *Adverse drug reactions and polypharmacy in cardiac patients*. BMC Pharmacol Toxicol. 2012; 13(Suppl 1): A39.
18. Mastromarino V, Casenghi M, Testa M, Gabriele E, Coluccia R. i wsp. *Polypharmacy in heart failure patients*. Curr. Heart Fail. Rep. 2014; 11(2): 212–219.
19. Volpe M, Chin D, Paneni F. *The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine*. Fundam. Clin. Pharmacol. 2010; 24(1): 9–17.
20. Scheen AJ. *Cytochrome P450-mediated cardiovascular drug interactions*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2011; 7(9): 1065–1082.
21. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2018*. Dorsington: Lloyd-Reinhold Communications; 2018.
22. Schellander R, Donnerer J. *Antidepressants: Clinically relevant drug interactions to be considered*. Pharmacology. 2010; 86(4): 203–215.
23. Hansten PD, Horn JR. *Top 100 Drug Interactions 2017*. Freeland: H&H Publications; 2017.
24. Kostka-Trąbka E, Woron J. *Interakcje leków w praktyce klinicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.

25. Spina E, Trifirò G, Caraci F. *Clinically significant drug interactions with newer antidepressants*. CNS Drugs. 2012; 26(1): 39–67. Doi: 10.2165/11594710-000000000-00000.
26. Molden E, Spigset O. *Interaksjoner mellom metoprolol og antidepressive legemidler*. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2011; 131(18): 1777–1779. Doi: 10.4045/tidsskr.11.0143.
27. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. *The Safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature*. Psychother. Psychosom. 2016; 85(5): 270–288. Doi: 10.1159/000447034.
28. Bahar MA, Wang Y, Bos JHJ, Wilffert B, Hak E. *Discontinuation and dose adjustment of metoprolol after metoprolol-paroxetine/fluoxetine co-prescription in Dutch elderly*. Pharmacoevidemiol. Drug Saf. 2018; 27(6): 621–629. Doi: 10.1002/pds.4422.
29. Onalan O, Cumurcu BE, Bekar L. *Complete atrioventricular block associated with concomitant use of metoprolol and paroxetine*. Mayo Clin. Proc. 2008; 83(5): 595–599.
30. Drake WM, Gordon GD. *Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine*. Lancet 1994; 343(8894): 425–426.
31. McCollum DL, Greene JL, McGuire DK. *Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: A probable drug-drug interaction with metoprolol*. Cardiovasc. Drugs Ther. 2004; 18(4): 329–330.
32. Priou P, Gagnadoux F, Dehé C, Hureau J, Person C, Urban T i wsp. *Drug-induced pneumonitis in a patient treated with venlafaxine and propranolol*. Rev. Mal. Respir. 2008; 25(5): 610–613.
33. Briciu C, Neag M, Muntean D, Vlase L, Bocsan C. i wsp. *A pharmacokinetic drug interaction study between nebivolol and paroxetine in healthy volunteers*. J. Clin. Pharm. Ther. 2014; 39(5): 535–540. Doi: 10.1111/jcpt.12180.
34. Gheldiu AM, Popa A, Neag M, Muntean D, Bocsan C. i wsp. *Assessment of a potential pharmacokinetic interaction between nebivolol and bupropion in healthy volunteers*. Pharmacology 2016; 98(3–4): 190–198. Doi: 10.1159/000447266.
35. Rajpurohit N, Aryal SR, Khan MA, Stys AT, Stys TP. *Propafenone associated severe central nervous system and cardiovascular toxicity due to mirtazapine: A case of severe drug interaction*. S D Med. 2014; 67(4): 137–139.
36. Garcia A. *Adverse effects of propafenone after long-term therapy with the addition of citalopram*. Am. J. Geriatr. Pharmacother. 2008; 6(2): 96–99. Doi: 10.1016/j.amjopharm.2008.05.001.
37. Pfeffer F, Grube M. *An organic psychosis due to a venlafaxine-propafenone interaction*. Int. J. Psychiatry Med. 2001; 31(4): 427–432.
38. Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, De Fazio S, Davoli A. i wsp. *Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation*. Ann. Pharmacother. 2008; 42(3): 434–438.
39. Miwa LJ, Jolson HM. *Propafenone associated agranulocytosis*. Pacing Clin. Electrophysiol. 1992; 15(4 Pt 1): 387–390.
40. Sternbach H. *Fluoxetine-associated potentiation of calcium-channel blockers*. J. Clin. Psychopharmacol. 1991; 11(6): 390–391.
41. Chen G, Zhang W, Serenko M. *Lack of effect of multiple doses of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin and warfarin*. J. Clin. Pharmacol. 2015; 55(6): 671–679. Doi: 10.1002/jcph.456.
42. Siwek M. *Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych*. Psychiatria 2017; 14(1): 7–20.
43. Woron J, Siwek M. *Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi i suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne*. Psychiatr. Pol. 2018; ONLINE FIRST Nr 92: 1–15. Doi: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/80998>.

44. Schmider J, Greenblatt DJ, Moltke von LL, Karsov D, Shader RI. *Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: Studies of phenytoin p-hydroxylation*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44(5): 495–498.
45. Hardy JL, Sirois A. *Reduction of prothrombin and partial thromboplastin times with trazodone*. CMAJ 1986; 135(12): 1372.
46. Small NL, Giamonna KA. *Interaction between warfarin and trazodone*. Ann. Pharmacother. 2000; 34(6): 734–736.
47. Hirsh-Rokach B, Spectre G, Shai E, Lotan A, Ritter A. i wsp. *Differential impact of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet response to clopidogrel: A randomized, double-blind, crossover trial*. Pharmacotherapy 2015; 35(2): 140–147. Doi: 10.1002/phar.1542.
48. Turpeinen M, Raunio H, Pelkonen O. *The functional role of CYP2B6 in human drug metabolism: Substrates and inhibitors in vitro, in vivo and in silico*. Curr. Drug Metab. 2006; 7(7): 705–714.
49. Abo-Zena RA, Bobek MB, Dweik RA. *Hypertensive urgency induced by an interaction of mirtazapine and clonidine*. Pharmacotherapy 2000; 20(4): 476–478.
50. Bhatara VS, Kallepalli BR, Misra LK, Awadallah S. *A possible clonidine-trazodone-dextro-amphetamine interaction in a 12-year-old boy*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 1996; 6(3): 203–209.
51. Andrade C. *Selective serotonin reuptake inhibitor drug interactions in patients receiving statins*. J. Clin. Psychiatry. 2014; 75(2): e95–99. Doi: 10.4088/JCP.13f08941.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

Adres: Marcin Siwek
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Otrzymano: 22.07.2018

Zrecenzowano: 13.08.2018

Otrzymano po poprawie: 25.09.2018

Przyjęto do druku: 25.09.2018